

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1970

n°

470

T H E S E

pour le

D O C T O R A T e n M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

Monsieur Jean Pierre J U R A M I E

né le 10 mai 1941

à Hussein-Dey (ALGERIE)

Présentée et soutenue publiquement le :

L A G O U T T E S A T U R N I N E

(Les problèmes de l'association goutte et saturnisme)

Président : Monsieur le Professeur H. DESOILLE

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1970

n°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T e n M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

Monsieur Jean Pierre J U R A M I E

né le 10 mai 1941

à Hussein-Dey (ALGERIE)

Présentée et soutenue publiquement le :

L A G O U T T E S A T U R N I N E

(Les problèmes de l'association goutte et saturnisme)

Président : Monsieur le Professeur H. DESOILLE



A la mémoire de mon père

A ma famille

A mes amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551501_0012

A Monsieur le Professeur Henri DESOILLE,

Professeur titulaire de la Chaire de Médecine

du Travail à la Faculté de Médecine de Paris,

Directeur de l'Institut d'Hygiène Industrielle et

de Médecine du Travail,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la

présidence de cette thèse

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur G. A. CREMER,

Ancien Chef de clinique

à la Faculté de Médecine de Paris

En remerciement de ses conseils qui m'ont guidé dans

l'élaboration de ce travail,

qu'il trouve le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Au personnel de la Bibliothèque
de la Chaire de Médecine du Travail
de la Faculté de Médecine de Paris

Pour son amabilité

Avec mes sincères remerciements.

C H A P I T R E I

H I S T O R I Q U E

L'intoxication par le Plomb est connue depuis la plus haute Antiquité. On la trouve déjà signalée par HIPPOCRATE et GALIEN.

CELSE et DIOSCORIDE nous donnent une description précise des accidents de l'intoxication aigue.

La colique de Poitou qui fut observée à partir de 1572 et pendant plus de 60 ans était une colique saturnine. CITOIS qui l'étudia, l'attribua aux vins aigres, mais le fait qu'elle soit observée à la même époque dans des régions possédant des mines de plomb, a permis d'en découvrir la cause exacte : l'adjonction de litharge au vin pour en diminuer l'acidité.

En 1700, le Saturnisme est décrit par RAMAZZINI.

En 1745, travaux de MUSGRAVE et HUSCHAM à propos de la colique du Devonshire.

En 1836, TANQUEREL des PLANCHES sépare la colique de plomb des autres symptômes du Saturnisme qu'on considèrerait comme ses corollaires. Il crée le terme de maladies saturnines.

Ce serait se perdre dans la nuit des âges que remonter à la recherche de la goutte. L'aspect spectaculaire de la crise de goutte a de tout temps frappé l'imagination. Pour la mythologie grecque, elle a été conçue dans les sombres grottes du Tartare par Mégère, une des trois Furies.

Dans la légende populaire, Podagra, née de la séduction de Vénus par Bacchus, était une terrible déesse qui inspirait la terreur et attaquait ses victimes "lorsque le printemps pousse la sève montante".

Hippocrate savait que les adultes mâles étaient les plus frappés et que seule la femme ménopausée pouvait en être atteinte.

"Un jeune garçon n'a pas de goutte avant l'usage du coït"

"Une femme n'a pas de goutte avant que ses règles n'aient cessé"

(Aphorismes)

Il connaissait aussi :

- le caractère périodique de ses accès ;
- l'importance d'un facteur familial héréditaire ;
- le rôle de l'oisiveté, de la suralimentation.

Les Asclepiades l'appelleront "Podagre", c'est-à-dire littéralement : celle qui prend le pied au piège. Ils la différencient des autres maladies articulaires, en particulier le rhumatisme articulaire aigu (Arthritis).

Les médecins de Rome ne feront pas cette distinction plus tard et ils considéreront toutes les maladies articulaires comme un ensemble.

Les médecins byzantins découvrirent les effets bénéfiques et curateurs de la colchique.

Jusqu'à SYDENHAM, qui, en 1683 nous en donne une description précise, pas de progrès et même quelquefois des régressions dans sa connaissance.

En 1776, découverte de l'acide urique, alors appelé acide lithique, par K.W. SCHEELE. Il fit cette étude sur ses propres calculs vésicaux.

En 1797, W.H. WOLLASTON montre que les tophus sont composés en majeure partie d'acide lithique.

FOURCROY le nomme acide urique en 1798.

En 1848, GARROD met en évidence l'acide urique dans le sang des gouteux (Thread Test), montrant ainsi la relation entre acide urique et goutte. Ses travaux contribuent, avec ceux de SCUDAMORE, CHARCOT et TROUSSEAU à préciser les différents aspects de cette maladie.

Le XXème siècle est l'ère de l'étude pathogénique avec TALBOTT, SEEGRILL et MAC CARTY en particulier.

La goutte saturnine a un passé beaucoup plus récent. On peut même dire que c'est GARROD qui lui donna une existence réelle quoique la coexistence goutte et Saturnisme fut entrevue un siècle plus tôt.

C'est en 1752 que MUSGRAVE remarque l'apparition fréquente de la goutte lors de colique de plomb.

De même, W. FALCONER en 1772 constate l'efficacité des eaux de Bath dans les gouttes qui suivent une colique de plomb.

En 1807, HILLIER et PAVRY constatent dans leur ouvrage "Gout from Lead" ce phénomène après une paralysie saturnine.

BARLOW (1822), PARRY (1835), TODD (1843) proposent des observations ou des réflexions sur cette association.

En 1854, Alfred Barring GARROD constate que sur 33 goutteux soignés dans son service, 8 sont peintres ou plombiers et ont ou ont eu des signes d'intoxication par le plomb. Il poursuivra ses recherches sur un plus grand nombre de malades et confirmera ce fait. Il considère qu'il ne s'agit pas d'une coïncidence et envisage une relation étiologique entre ces 2 maladies.

BENCE JONES présente à la Société pathologique de Londres en 1856 l'articulation du genou d'un plombier qu'il vient d'autopsier. Ce saturnin goutteux avait une articulation remplie de dépôts identiques à ceux trouvés chez un goutteux diathésique. Il constate que les plombiers et les polisseurs de glace sont particulièrement exposés à la goutte.

TODD, à la même époque, signale des cas de goutte chez des saturnins paralysés. Il remarque qu'un grand nombre de goutteux soignés dans les hôpitaux londoniens sont peintres en bâtiment.

GARROD accorde une grande place à la goutte saturnine dans un excellent traité de la goutte (1859). Il pose le problème de savoir si le plomb peut être le seul responsable mais ne peut être formel dans sa réponse.

De nombreuses communications vont paraître ; la goutte saturnine intéresse beaucoup l'élite médicale de l'époque : BURROWS (1861), R.W. FALCONER (1861), W. REGGIE (1862).

Ce n'est qu'en 1863 que CHARCOT expose le premier cas français de goutte saturnine : "Il résulte de mon enquête qu'à Paris où les maladies de plomb sont nombreuses, la goutte est très rare cependant".

La contribution du saturnisme dans l'apparition de la goutte est certaine mais rien ne prouve que l'intoxication saturnine puisse créer seule cette goutte.

La même année, A. OLLIVIER publie dans un mémoire "De l'albuminurie saturnine" une nouvelle observation de goutte saturnine.

1868 : MURCHISON publie deux observations nouvelles.

Cette même année en France, une discussion très productive à propos d'un mémoire de GUBLER intitulé : "De la tumeur dorsale des mains dans la paralysie saturnine des extenseurs des doigts" oppose amicalement GUBLER, BOURDON, POTAIN et BUCQUOY.

POTAIN pense, au contraire de GUBLER, que la goutte n'est pas une coïncidence au cours du saturnisme, vu que la goutte est une maladie rare. BUCQUOY cite un cas de goutte tophacée chez un saturnin.

En 1869, deux nouvelles observations de BUCQUOY.

L'année suivante, contributions aux travaux sur la goutte saturnine de POTAIN, LANCEREAUX.

Pour WILKS, "il est remarquable que le plomb puisse produire non seulement la simple inflammation des jointures mais encore tous les accessoires de la goutte. On observe constamment que les individus qui travaillent dans le plomb ont non seulement les jointures crayeuses mais encore le rein contracté granuleux, l'induration et l'épaississement des vaisseaux sanguins et les autres altérations que l'on rencontre dans la goutte. " (1873). On ne peut être plus formel.

1876 : thèse de HALMA-GRAND : "Etude clinique de deux cas de goutte saturnine". Cette dernière diffère cliniquement en de nombreux points de la goutte diathésique. Les tophus et déformations sont précoces. L'altération de l'état général est rapide allant jusqu'à infirmité et cachexie.

L'année suivante, thèse de POUHEY : "Quelques considérations sur la goutte saturnine". Mise en évidence du rôle de la profession et de la durée de l'exposition au plomb.

Un an après, nouvelle thèse sur ce sujet qui semble avoir été très prisé durant cette période : "Etude sur la goutte saturnine", de MARTIAL-DURAND.

En 1881, LANCEREAUX publie 5 nouveaux cas avec les résultats d'autopsie des articulations : traits communs avec lésions articulaires et rénales de la goutte diathésique. Il suppose un trouble **originel** de l'innervation vaso-motrice (hypothèse de WILKS).

"Tout semble indiquer que le plomb agit pour provoquer la goutte au même titre que les boissons fermentées". (LECORCHE, 1884)

LORIMER (1886) est plus précis ; après l'étude de 107 cas, il conclut que l'imprégnation plombique associée à la goutte semble attaquer les reins, la goutte associée à un excès d'alcool attaquerait les articulations.

Les cas ne manquent pas, les études se poursuivent. LUTHJE (1896) tente de démontrer que la goutte saturnine est induite pas le plomb lui-même et non par les urates. Travaux de PACKARD (U.S.A.) la même année, de MAGNUS-LEVY (1898), HUBNER (1904), BROUARDEL (1904), AUB et Coll. (1925, U.S.A.).

En 1931, GRAFE signale que sur 800 ouvriers travaillant dans les mines de plomb du Harz, 100 font des crises de goutte.

En 1938, observations de RAMOND, BOULIN, et VIOLLE. Pour ces auteurs, le plomb serait la cause première à l'origine du terrain gouteux.

1944 : CANTAROW et TRUMPER (U.S.A.), un cas.

RAVAULT et FRAISSE étudient le cas d'un homme travaillant dans une fabrique d'accumulateurs (1948)

L'année suivante, WEISSENBACH, TARA, FRANCON, CAVIGNEAUX, CHARLES et FUCHS exposent les cas d'un père et de son fils polisseurs de glace qui font à plusieurs années de distance des gouttes saturnines dont les manifestations cliniques sont fort différentes.

TALBOTT (U.S.A.) émet quelques doutes en 1953 au sujet de l'association goutte et saturnisme.

En 1957, LUDWIG suggère un trouble de l'hématopoïèse provoqué par le plomb.

Pour élucider les problèmes de la goutte saturnine de nombreux auteurs s'attachent à étudier pendant ces dix dernières années non seulement cette forme de goutte elle-même mais encore le fonctionnement du rein et les altérations provoquées chez celui-ci par le plomb.

HENDERSON en 1958 regroupera les cas de centaines d'enfants intoxiqués par le plomb et souffrant d'insuffisance rénale à l'âge adulte.

Les travaux les plus importants pendant ces dix dernières années furent ceux de :

- RICHEL, ALBAHARY, MOREL-MAROGER, GUILLAUME et GALLE (1966) avec les conclusions d'études des lésions rénales au microscope électronique.

- LEJEUNE, TOLOT et MEUNIER en 1969 et la même année l'étude isotopique de BALL et SORESENSEN.

La littérature nous offre en outre divers cas récents en particulier :

MORDUCHOWICZ et SLUTZKY : 1 cas en 1962

ERLICH et CHOKATOS : 1 cas en 1966

- - - - -

C H A P I T R E I I

RAPPEL SUR L'ACIDE URIQUE ET LA GOUTTE

Toute goutte non traitée s'accompagne d'une augmentation de l'uricémie . Cependant, toute hyperuricémie n'entraîne pas obligatoirement une goutte . Il convient donc tout d'abord de rappeler quelles sont les sources de l'acide urique, ce qui nous permettra de mieux pénétrer le mécanisme de l'hyperuricémie .

1°) Origine de l'acide urique .

L'acide urique est le terme du catabolisme des composés puriniques (schéma 1). Il est produit par l'oxydation de certaines purines libres: adénine , guanine , hypoxanthine , xanthine . Le catabolisme de ces corps est assuré par l'intervention d'enzymes particulières qui scindent successivement les molécules les plus complexes en nucléotides puis nucléosides, pour en arriver à la libération de purines libres .

Les sources sont diverses :

- a) exogène: catabolisme des acides nucléiques ingérés
- b) endogène :

. soit catabolisme des nucléoprotéines cellulaires car les acides nucléiques cellulaires se renouvellent constamment: c'est le cycle long .

. soit formés par la purino-synthèse de novo: tous les nucléotides puriniques issus de la purino-synthèse ne sont pas utilisés pour la formation des acides nucléiques une partie est transformée directement en purines libres . l'incorporation à l'acide urique de ^{15}N ou de ^{14}C marquant diverses molécules (glycocolle , glutamine , acide aspartique...) a confirmé cette synthèse endogène à partir de substances disponibles (cycle court).

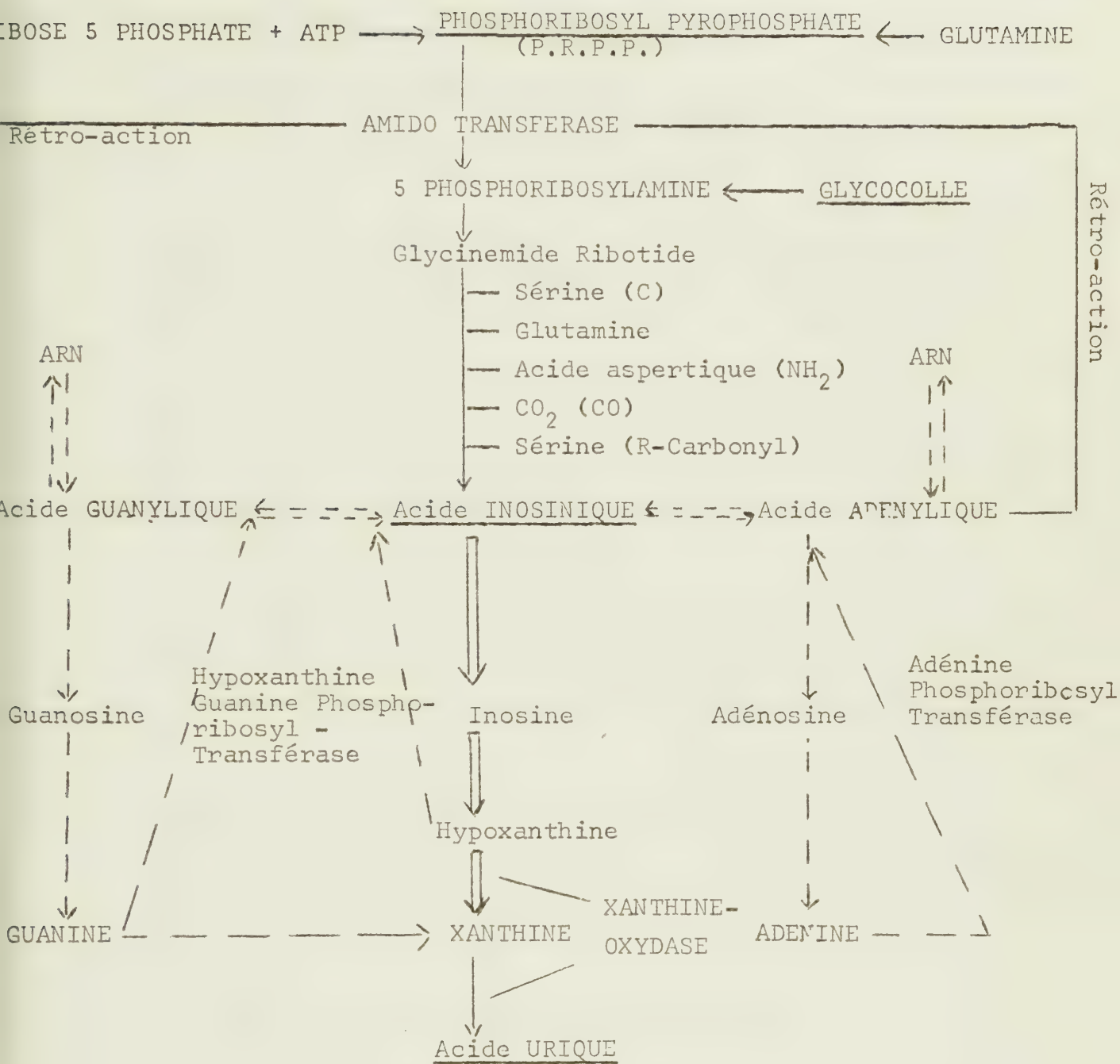


Schéma 1

-----> cycle long

=====> cycle court

II- L'acide urique dans l'organisme

a) acide urique plasmatique: s'y trouve sous forme d'urate monosodique non lié aux protéines plasmatiques.

Son taux est de : 50 ± 10 mg/ l chez l'homme
 40 ± 10 mg/ l chez la femme

b) pool miscible de l'acide urique: correspond à la quantité d'acide urique échangeable contenu dans l'organisme . Mesuré par des méthodes radio-isotopiques: sa valeur est d'environ 1000 mg, variable entre 900 et 1600 selon les individus .

c) taux de renouvellement : quotidien de l'acide urique dans le pool (turn over) égale à 60% environ de la valeur du pool. En prenant un pool miscible de 1000 mg, c'est à peu près 600 mg d'acide urique qui pénètrent chaque jour dans le pool, tandis qu'une même quantité en sort . Chez un sujet normal, il mesure la valeur de l'uricogénèse .

d) élimination de l'acide urique :

- soit par le rein : urico-élimination rénale . Il y a filtration glomérulaire de l'acide urique plasmatique suivie de réabsorption tubulaire quasi-complète puis sécrétion tubulaire d'acide urique probablement dans la tube distal . L'uricurie varie entre 400 et 800 mg/jour: la clearance de l'acide urique est de $8,7 \pm 2,5$ ml/mn (GUTMAN et YU).

- soit par l'intestin : uricolysse intestinale . SORENSEN a montré qu'une quantité importante de C 14 était retenue par les bactéries intestinales . Une bactériostase efficace réduit considérablement l'élimination du C 14 sous forme de produits de dégradation tandis que l'acide urique marqué apparaît dans les fèces où il ne parvient pas normalement. Cette voie paraît déterminante en cas d'insuffisance rénale .

III- Etude physio-pathologique de la goutte .

La goutte résulte d'un trouble du métabolisme des urates . La grande majorité des gouttes proviennent d'une altération primitive du métabolisme des purines . L'emballement du cycle court est l'explication qui convient le mieux à la goutte primitive . Ce trouble n'est pourtant rencontré que dans 1/3 des cas . Son mécanisme reste inconnu .

L'hyperuricémie n'a pas une origine exogène il a été démontré que le facteur alimentaire ne jouait qu'un rôle d'appoint dans la goutte .

L'accélération du cycle long de la synthèse de l'acide urique explique certaines gouttes secondaires en particulier au cours des polyglobulies primitives et secondaires, leucoses myéloïdes chroniques, leucoses aiguës, etc... (WYNGAARDEN et JONES). L'étude de l'incorporation de la glycine N 15 (YU) confirme l'accroissement de la synthèse: il y a destruction accrue de cellules sanguines libérant de l'acide urique à partir des acides nucléiques. L'insuffisance d'élimination rénale des urates peut entraîner une hausse de l'uricémie .

Les accès de goutte ne sont pas dûs à l'hyperuricémie mais à la précipitation des cristaux d'urates in situ . Ce mécanisme entrevu par GARROD ne fut véritablement admis qu'en 1961 à la suite des travaux de HOLLANDER, SEEGMILLER et MAC CARTY . Ce dernier constate que la présence de microcristaux dans le liquide de ponction articulaire lors de la crise est nécessaire pour affirmer la goutte . SEEGMILLER et MAC CARTY reproduisent une crise de goutte par injection intra-articulaire de cristaux d'urate de soude monosodique monohydraté .

KELLERMEYER analyse le processus inflammatoire: les cristaux d'urate chargés négativement activent le facteur HAGEMAN, qui par son action sur les kininogènes amène une vasodilatation locale . Les leucocytes affluent, phagocytant les microcristaux . Le métabolisme leucocytaire produit de l'acide lactique d'où chute du pH intra-articulaire, ce qui favorise une nouvelle précipitation d'acide urique .

C H A P I T R E I I I

SATURNISME ET HYPERURICEMIE

ETIO-PATHOCENIE DE LA GOUTTE SATURNINE

L'uricémie est parfois élevée au cours du saturnisme chronique . Son augmentation est constante chez les goutteux saturnins. Une moyenne établie parmi les dosages de l'uricémie effectués chez des saturnins goutteux et chez des saturnins n'ayant jamais été l'objet de manifestations goutteuses nous donne les résultats suivants :

	saturnins goutteux	saturnins non goutteux
URICEMIE moyenne en mg/l	88	66,5
URICEMIE supérieure à 70 mg/l	19 cas sur 19	16 cas sur 35

(malades de LEJEUNE, RICHET, EMMERSON).

Quel est le mécanisme de cette hyperuricémie ?

Où et comment agit le plomb ?

La solution du problème se trouve-t-elle dans une hyper-production d'acide urique ? dans une lésion rénale ?, dans l'association des deux ?

A- HYPERPRODUCTION D'ACIDE URIQUE

I- Perturbations hématologiques en rapport avec le plomb

Le plomb, a par une action toxique sur l'érythropoïèse: au cours de l'intoxication saturnine on voit apparaître dans la moelle osseuse des précurseurs anormaux des érythrocytes avec des érythroblastes et des normoblastes ponctués . Cette érythroblastose médullaire est plus précoce que dans le sang.

L'anémie est commune dans l'intoxication saturnine. Elle résulte de différents facteurs: inhibition de l'érythropoïèse, accélération non compensée de la destruction des globules rouges ou de l'association de ceux-ci .

a) destruction accélérée des globules rouges

Le matériel ponctué des globules rouges consiste en ribosomes contenant de l' A R N (DUSTIN). Chez le sujet normal, les globules rouges arrivés à maturation ne contiennent plus d'A.R.N. Les hématies ponctuées sont en grande partie détruites au niveau de la rate et peu sont présentes dans le sang: ceci est démontré par la splénectomie qui provoque une augmentation de leur taux .

L'acide ribonucléique livré au catabolisme général se dégrade pour donner de l'acide urique .

b-) action inhibitrice sur l'érythropoïèse

Le trouble de la synthèse de l'hémoglobine est reflété par l'excrétion anormale de métabolites dans les urines au cours de l'intoxication saturnine :

- augmentation de l'excrétion de l'acide delta- amino- lévulinique (A.A.L.).

- augmentation de l'excrétion des coproporphyrines III

- plus ou moins augmentation des porphobilinogènes et des uroporphyrines .

En effet, l'hémoglobine est constituée par l'union de globine et d'un composé de fer: l'hématine. Cette hématine est identique dans toutes les hémoglobines et comprend 4 molécules de protoporphyrines portant chacune un atome de fer .

Le cycle de KREBS fournit à la porphyrinogénèse le succinyl CoA pour se combiner au glycolle et donne l'acide A.A.L. Les recherches de SHEMIN et RUSSEL, de NEUBERGER et SCOTT ont montré que la condensation de 2 molécules d'A.A.L. forme le P.B.G. (porphobilinogène).

Les uro et coproporphyrines urinaires sont des produits d'oxydation ne faisant pas partie des étapes normales de la porphyrinogénèse .

La synthèse de l'hémoglobine dépend d'une longue chaîne enzymatique; un bon nombre de ces enzymes possèdent des groupements SH et certaines de ces enzymes sont liées aux mitochondries des érythroblastes où ont lieu le plus souvent les réactions biochimiques (SCHEMA n° 2).

L'action inhibitrice se fait à différents niveaux; les enzymes inhibées par le plomb sont les suivantes :

- A.A.L. synthétase
- A.A.L. déshydrase
- C.P.G. décarboxylase
- Hème synthétase

L'inhibition des 3 dernières a été attribuée à l'inactivation du groupement SH des enzymes . Le plomb s'entasse dans les mitochondries où se trouve la majorité des enzymes nécessaires à la biosynthèse de l'hème .

Le plomb freine avant tout la condensation de l' A.A.L. et la production de P.B.G. Il entraîne en outre un retard dans la transformation de l'uroporphyrine en protoporphyrinogène et dans l'incorporation du fer à la protoporphyrine (GAJDOS et Coll).

Le plomb trouble aussi la synthèse de la globine. Cette action est beaucoup plus importante que l'inhibition de la synthèse de l'hème, ce pourrait être le facteur principal limitant la production de l'hémoglobine (KASSENAAR et Coll).

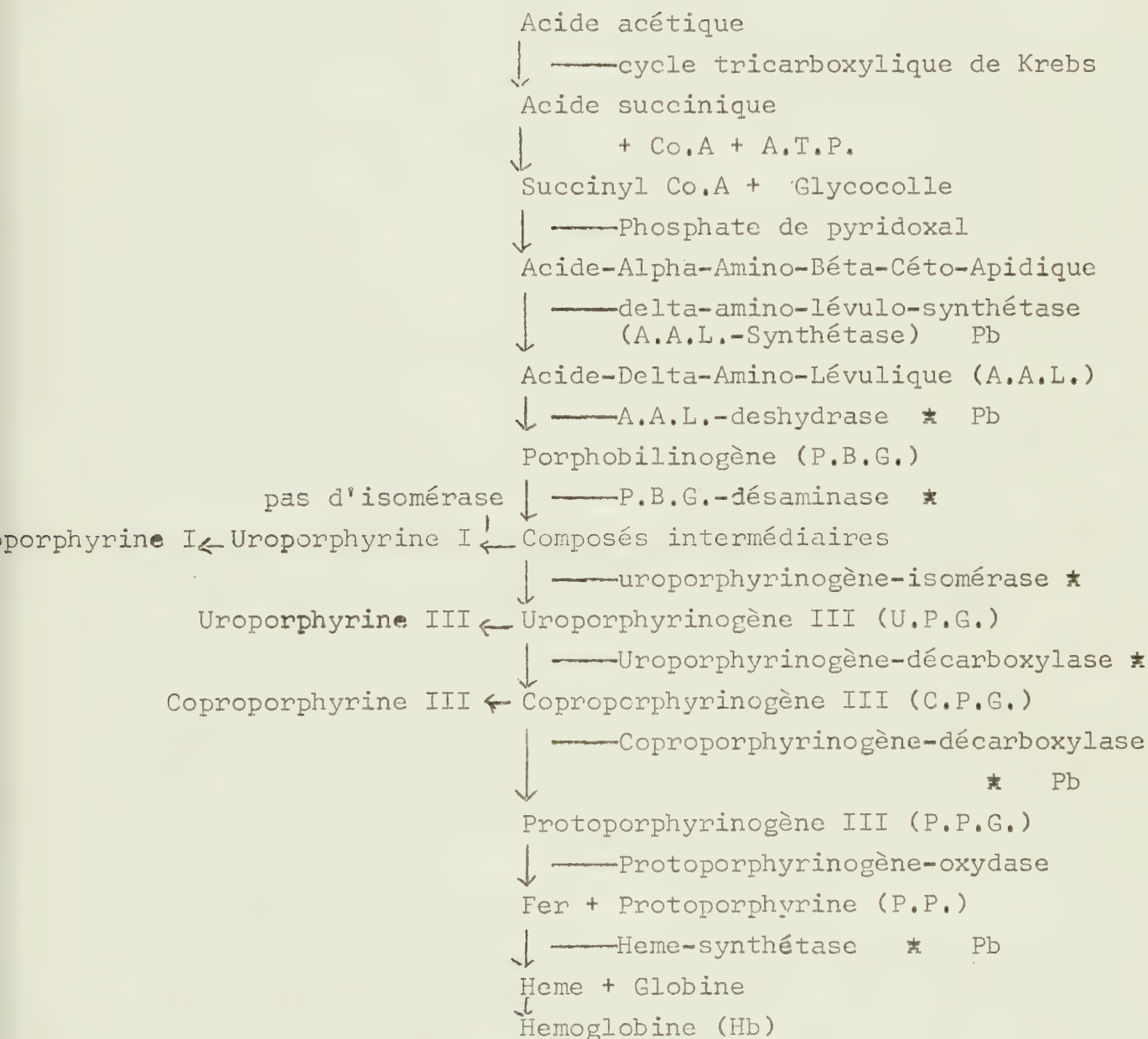
D'autres facteurs contribuent à confirmer ces perturbations:

- les globules rouges traités au plomb in vitro ont leur durée de vie raccourcie après injection au donneur (GRIGGS).
- le plomb absorbé in vivo raccourcit la durée de vie des érythrocytes circulants (GRIGGS).

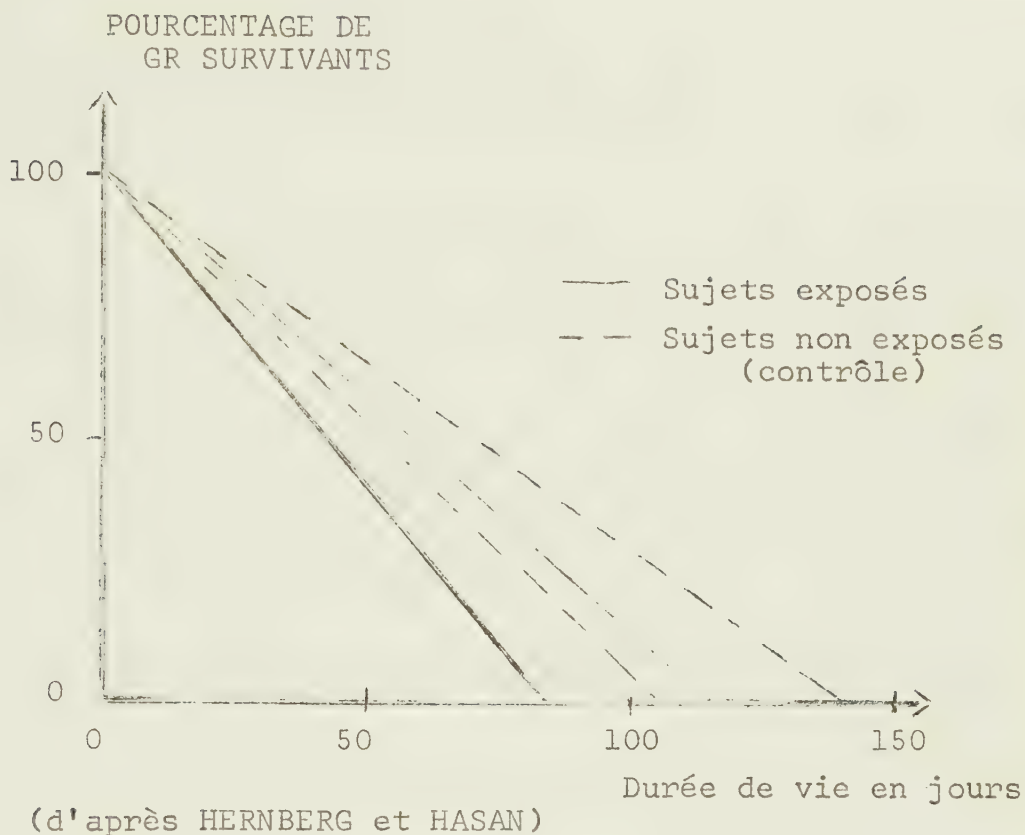
La mesure du temps de survie des globules rouges chez plusieurs personnes empoisonnées par le plomb montre une diminution qui ne semble pas en relation directe :

- soit avec la dose de plomb dans l'organisme
- soit avec l'intensité de l'intoxication .

BIOSYNTHESE de l'HEMOGLOBINE



* enzymes avec groupement SH (d'après HAEGER-ARONSEN)



Certains auteurs considèrent ces anomalies hémato-
logiques comme suffisantes pour permettre l'apparition d'une
goutte . LUDWIG voit dans l'excès d'acides ribonucléiques
libéré lors de la destruction des cellules immatures,
l'origine de l'hyperuricémie .

Le plomb stocké à différents niveaux serait
mobilisé dans certaines circonstances et jouerait le rôle
d'agent déclenchant dans la crise de goutte . Ceci est vérifié
par deux observations : LUDWIG constate dans la première la
mobilisation du plomb lors d'une intervention chirurgicale et
dans la seconde l'augmentation de la plombémie peu avant un
accès de goutte .

II- Arguments contraires

L'anémie est modérée et inconstante au cours du
saturnisme . Le nombre de globules rouges est rarement
inférieur à 3,5 millions. D'autre part, l'hyperuricémie a
souvent été constatée chez des malades dont l'anémie et les
autres signes d'atteinte de l'hématopoïèse (C.P., A.A.L.)
avaient disparu; les bilans d'hémolyse étaient normaux .

BALL et SORENSEN ont étudié récemment le métabolisme de l'acide urique au moyen d'isotopes radioactifs chez 3 goutteux saturnins choisis parmi toute une série d'intoxications saturnines dues à l'ingestion prolongée de whisky frelaté .

Ces sujets sont soumis à un régime apurinique, ce qui provoque une chute de l'uricémie . Une chute similaire a été constatée en absence de purines exogènes chez des malades dont la goutte n'était pas en rapport avec une surproduction d'urates ainsi que chez d'autres goutteux saturnins.

Le pool miscible de l'acide n'est pas augmenté et le taux de renouvellement quotidien est normal. Il y a donc équilibre entre les entrées et les sorties. La chute du taux de l'uricurie par rapport au turn over indique que les 3/4 de la production d'acide urique subissant une élimination extra rénale (voir tableau).

LUDWIG au contraire pense que la goutte saturnine est liée à une augmentation du pool miscible des urates .

	malades numéros:		
	1	2	3
uricémie avec régime normal en mg/100 ml	9	6,8	7,6
uricémie en régime apurinique en mg/100 ml	6,8	5	6,4
pool miscible en mg	1.194	1.530	1.200
turn over en mg/jour	427	739	500
acide urique urinaire en mg/ jour	119	168	132

(d'après BALL et SORENSEN).

III- Action enzymatique du plomb

A la lumière de l'étude récente du syndrome de LESH-NYHAN associant encéphalopathie et troubles du métabolisme des purines, une nouvelle théorie pathogénique a pu être émise .

Il y a dans cette affection, un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (H.G.P. Tase) (KELLEY et SEEGLER).

Cette enzyme contribue normalement à synthétiser à partir de l'hypoxanthine et de la guanine, les deux nucléotides correspondants. Ceux-ci freinent la réaction enzymatique commandée par l'amido-transférase et qui est la première étape irréversible de la purino-synthèse de novo . Cette tare provoque une levée de l'inhibition d'où accélération de la purino-synthèse (Schéma 1).

Or, l'H.G.P. est extrêmement sensible aux métaux lourds y compris le plomb . On peut donc supposer une action néfaste du plomb sur cette enzyme .

B- Hypoexcrétion d'acide urique - la néphropathie saturnine

a) mise en évidence

Actuellement, le plomb est peu évoqué dans l'étiologie des insuffisances rénales chroniques; au siècle dernier de nombreux auteurs parmi lesquels LANCEREAUX, CHARCOT, GOMBAULT, considéraient la néphropathie saturnine comme le type même du rein Brightique. Il est vrai que l'intoxication saturnine n'a plus la même gravité de nos jours du fait de la prévention et des progrès de la thérapeutique .

Il est intéressant cependant de considérer certains rapports sur des néphropathies survenues avec une fréquence peu usuelle au Queensland (Australie).

L'intoxication par le plomb a été impliquée comme la cause commune de ces insuffisances rénales communes .

HENDERSON retrouva en 1953, 352 adultes sur 401 soignés pour intoxication saturnine à l'hôpital de BRISBANE entre 1915 et 1935. 165 sont morts à un âge inférieur à 40 ans, 108 d'une affection cardio vasculaire ou d'insuffisance rénale. Sur 101 survivants retrouvés, 70 avaient de l'hypertension artérielle et une albuminurie, 3 une hypertension artérielle isolée .

Le temps le plus court entre l'admission pour saturnisme et la mort avec insuffisance rénale est de 5 ans, le plus long 34 ans .

NYE qui fut un des premiers avec MATHEWSON a avoir constaté cette forme d'insuffisance rénale chronique, l'attribue à la peinture qui recouvre les vérandas en bois des maisons et qui est desséchée par le soleil tropical du Queensland .

Les enfants suçaient leurs doigts ou léchaient en jouant les gouttes de pluie chargées de peinture qui dégouлинаient du parapet .

EMMERSON, dans la même ville, constate que les sujets morts de néphropathie chronique avaient une teneur en plomb de leurs os très élevée .

En revanche, TEPPER au Massachussets n'arrive pas à démontrer par des recherches effectuées dans des conditions semblables à celles d HENDERSON , que l'insuffisance rénale chronique est la séquelle de l'intoxication saturnine dans l'enfance . Deux facteurs expliqueraient cette contradiction:

- l'exposition à de petites doses mais beaucoup plus prolongée au Queensland

- la température est différente entre ces deux contrées, le climat est moins chaud au Massachussets .

L'expérimentation a en effet montré une rétention de plomb chez l'animal intoxiqué quand il est maintenu à une température élevée . De même on a constaté une diminution de l'excrétion du plomb fécal et urinaire chez les saturnins pendant la durée de l'exposition à la chaleur .

b) Caractères cliniques et biologiques .

Il existe donc une très grande latence entre le moment de l'intoxication par le plomb et l'apparition des troubles en rapport avec l'insuffisance rénale . Les lésions évoluent en effet à bas bruit et peu de signes viendront au cours du saturnisme professionnel avertir du danger .

La fréquence de la protéinurie signalée par RADONIC n'a pas été vérifiée .

L'hypertension artérielle est le signe clinique le plus fréquent; elle n'est cependant pas constante . L'épreuve d'immersion de l'avant bras dans l'eau glacée donne une réponse hypertensive excessive chez de nombreux sujets ayant une tension artérielle normale .

VIGDORCIK, dans une étude sur plus de mille cas a constaté une fréquence plus grande de l'hypertension artérielle chez les ouvriers exposés au plomb par rapport à ceux de même âge n'ayant aucun contact avec ce toxique .

Cette hypertension pourrait être due en partie aux effets vasospastiques du plomb sur la vascularisation rénale .

Le taux de l'azotémie est élevé une fois sur deux mais sans aucun parallélisme avec le taux de l'uricémie .

L'azotémie n'est pas toujours augmentée chez les sujets hyperuricémiques car elle peut rester dans les limites physiologiques alors que le pouvoir excréteur du rein est déjà très diminué .

Il faut que la clearance de l'urée s'effondre d'environ $\frac{2}{3}$ pour que le ¹taux d'urée sanguine s'élève nettement.

Le taux de l'azotémie n'est donc pas un critère car son élévation permanente sera le signe d'une insuffisance rénale déjà évoluée . Cependant, une augmentation passagère peut exister sans dommage rénal définitif . C'est le cas de l'élévation de l'azotémie au cours des coliques de plomb : elles traduisent la participation du rein aux réactions vasomotrices paroxystiques des coliques saturnines (RADULESCU). Les vaisseaux du rein auraient une sensibilité particulière au plomb, se traduisant par un œdème interstitiel avec compression secondaire se surajoutant à la diminution de la filtration glomérulaire. La sensibilité générale est moins grande d'où l'absence d'autres réactions, ce qui ne serait pas le cas dans une intoxication plus longue et plus intense .

RADOSEVIC confirme cet effet vasospastique du plomb sur la vascularisation rénale mais en y ajoutant une atteinte tubulaire .

RICHET et Coll mesurant la clearance de l'acide urique et la clearance glomérulaire dans un groupe de saturnins professionnels constatent une chute marquée de la clearance de l'acide urique avec seulement une réduction modérée de la clearance glomérulaire . Les travaux récents de TOLOT et LEJEUNE aboutissent aux mêmes conclusions. Ce qui suggère un trouble de la sécrétion tubulaire de l'acide urique .

Le dosage simultané de la clearance de l'acide urique et de l'uricémie (voir tableau) montre une chute de clearance de l'acide urique d'autant plus grande que l'uricémie est plus élevée .

RESULTATS OBTENUS DANS UN GROUPE DE SUJETS			
Malades de :	clearance de l'acide urique		uricémie en mg/l
RICHET et Coll			
8 dosages sur 23	5,7	pour	65,5
3 dosages sur 23	4,5	pour	76,5
TOLLOT et Coll.			
6 dosages sur 8	5,2	pour	81
3 dosages sur 8	3,9	pour	84

Argument en faveur de la lésion rénale, car la relation serait inverse si l'hyperuricémie était seulement due à une hyperproduction endogène d'acide urique .

BALL et SORENSEN avaient obtenu les résultats suivants dans leur étude de 3 goutteux saturnins :

malades n°	1	2	3
Clearance de l'acide urique en ml/ mn	1,3	2,2	1,4
Clearance de l'inuline en ml/ mn	/	/	50
Clearance de la créatinine en ml/mn	30	49	/

Les clearances glomérulaires sont compatibles avec une insuffisance rénale modérée; la clearance de l'acide urique est sévèrement déprimée .

Les auteurs concluent que l'hyperuricémie est la conséquence d'un défaut de sécrétion tubulaire de l'acide urique.

RICHET et Coll. font 47 mesures de la clearance maxima de l'urée (qui traduit le pouvoir excréteur global du rein) chez 23 saturnins.

38 mesures donnent une clearance de l'urée inférieure à 60 ml/ mn.

20 mesures une clearance inférieure à 40 ml/mn.

La clearance glomérulaire est, par comparaison moins abaissée qu'elle ne devrait l'être par rapport à la clearance de l'urée . LEJEUNE et Coll. font la même constatation .

Sur 9 saturnins non goutteux, 6 ont un rapport

<u>clearance de l'urée</u>	
clearance glomérulaire	inférieur au chiffre normal de 0,7 ml/ mn

Cette conservation d'une clearance glomérulaire valable malgré une clearance de l'urée basse , est caractéristique de la néphropathie saturnine. Dans les autres insuffisances rénales avec glomérulo-néphrite chronique, le rapport a tendance à augmenter et à se rapprocher de 1.

C- caractère anatomique - travaux de RICHET

L'étude des ponctions biopsies du rein au microscope optique n'avait pas apporté la preuve formelle de lésions spécifiques . L'utilisation du microscope électronique permet d'individualiser les lésions rénales . Les plus typiques ont leur siège au niveau du tube contourné proximal. Il s'agit d'inclusions intra-nucléaires, nombreuses, 2 ou 3 fois plus volumineuses que le nucléole . Elles s'en distinguent par l'absence de membrane et une densité plus grande . Pas de structure interne, impression d'un agglomérat de filaments très minces . Des amas intra-cytoplasmiques de petite taille (1 micron), limités par une membrane et les altérations diffuses mal systématisées complètent ce tableau . Les amas intra-cytoplasmiques ressemblent aux ribosomes; leur spectre de diffraction des rayons X étudié avec la sonde de CASTAING est identique à celui que donnent des particules ferriques (GALLE). Les mitochondries présentent les altérations diffuses

les plus nettes avec une modification totale de leur structure interne .

Au niveau des glomérules et du tissu interstitiel, les lésions n'ont aucune spécificité .

Ces altérations ne sont pas toujours présentes. Seule l'atteinte artérielle et artériolaire est constante, de degré variable mais sans spécificité .

L'administration de sous acétate de plomb chez le rat pendant plusieurs mois a provoqué l'apparition de lésions intra-nucléaires identiques à celles de l'homme (BEAVER, PORTE et Coll.). Selon BEAVER, ces inclusions sont spécifiques de l'atteinte rénale par le plomb car elles ont une ultra-structure qui les distinguent de celles dues au bismuth ou aux virus .

C. Fréquence de la goutte au cours du saturnisme chronique

GARROD le premier avait remarqué la fréquence de la goutte au cours de l'intoxication chronique par le plomb. Sur un ensemble de 53 goutteux, il trouva que 16 étaient saturnins sans compter ceux qui, soignés pour une affection saturnine avaient eu la goutte .

Récemment LEJEUNE et Coll. trouvent 7 goutteux sur 24 saturnins .

Par rapport à la néphropathie saturnine, le pourcentage de gouttes est particulièrement plus élevé :

RICHET	3 gouttes sur 8 néphropathies saturnines
EMMERSON	9 gouttes sur 22 néphropathies saturnines
HENDERSON	8 gouttes sur 41 néphropathies saturnines

La goutte apparaît bien plus fréquente au décours des insuffisances rénales saturnines que des insuffisances rénales communes .

FREQUENCE DE LA GOUTTE AU COURS
de l'INSUFFISANCE RENALE

	nombre d'observations d'insuffisance rénale	pourcentage de gouttes
RICHET	1600	1%
SARRE	496	1,2%
WALLACE	104	0%

On peut expliquer ce caractère exceptionnel de la goutte dans les néphropathies chroniques cryptogénétiques par :

a) la longue durée d'évolution de la néphropathie saturnine.

Dans les insuffisances rénales primitives, l'hyperazotémie précède l'hyperuricémie. Or ces malades ont une durée de vie raccourcie, aussi la goutte n'a pas le temps de se développer. Les seules insuffisances rénales qui entraînent une goutte sont les insuffisances rénales congénitales.

En revanche, la plupart des gouteux saturnins ont une altération modérée de leur fonction rénale, aussi sont-ils l'objet de longues périodes d'hyperuricémie avec un taux d'urée sanguine normal. Le dépôt d'acide urique dans les tissus mous et les articulations peut se faire lentement avec formation de microtophus. De temps en temps la rupture d'un microtophus a lieu, la libération de microcristaux dans l'articulation déclenche une crise de goutte.

b) la présence d'une substance chimique qui empêche l'hyperuricémie chez les sujets présentant une urée sanguine élevée. BUCHANAN pratique des injections intra-dermiques et sous-cutanées d'urate de soude chez des sujets normaux, hyperuricémiques, gouteux et urémiques.

Il constate une réaction cutanée très importante chez les gouteux, elle est faible en revanche chez l'urémique par rapport aux sujets normaux et hyperuricémiques.

Les urémiques ne feraient pas de goutte articulaire non seulement parce que leur durée de vie ne permet pas la formation de dépôts d'acide urique mais encore à cause d'une substance empêchant l'élévation de l'uricémie.

Il est vraisemblable en conclusion que le " saturnisme puisse créer de toute pièce une hyperuricémie ou une goutte " (LEJEUNE). Le plomb semble capable en effet d'induire à lui seul une goutte .

Si l'atteinte rénale au cours du saturnisme est particulièrement hyperuricémiant, c'est probablement parce que s'associent à des degrés différents une entrave à l'uricosécrétion tubulaire et des troubles de l'hématopoïèse variables suivant la période de l'intoxication .

C H A P I T R E I V

ETUDE CLINIQUE

I- Les aspects cliniques

Schématiquement la goutte saturnine peut prendre deux aspects : celui de goutte aigue typique ou une allure subaigue dite goutte asthénique .

L'accès de la goutte aigue est bien connu de tous, c'est à la description magistrale que fit SYDENHAM que nous emprunterons quelques uns de ses traits cliniques principaux.

La crise à un début nocturne brutal: " le malade est réveillé par une douleur qui d'ordinaire occupe le gros orteil ... la douleur qui d'abord est supportable devient par degrés plus vive et à mesure qu'elle croit, le froid et le tremblement diminuent... La partie atteinte devient si douloureuse qu'elle ne peut seulement supporter le poids de la couverture ...

Le malade s'agite continuellement et fait mille efforts pour donner une autre situation tant à son corps qu'à la partie affectée .

L'articulation est grossièrement tuméfiée, la peau est . . lie de vin, chaude, luisante, avec dilatation des veines superficielles .

En l'absence de traitement la douleur s'estompe au bout de quelques heures " quand retentit le chant du coq " le malade est soulagé : "il lui prend alors une douce moiteur et se laisse aller au sommeil " .

Sans traitement ces accès paroxystiques peuvent se renouveler plusieurs nuits de suite.

La goutte asthénique a longtemps été décrite comme la forme typique de la goutte saturnine, c'est une goutte polyarticulaire avec accès prolongés et de caractère local inflammatoire atténué .

Cependant, les accès tendent à prendre un caractère plus torpide en même temps qu'ils intéressent un plus grand nombre d'articulations . On aboutit à un état algique sub-continu sur lequel se distinguent des poussées successives. On a insisté sur la prédominance au niveau des grosses articulations, sur la précocité et l'importance des tophus: ceci peut s'observer dans la goutte primitive .

Il n'est pas nécessaire non plus que l'articulation soit rouge, chaude, enflammée, pour être diagnostiquée comme une goutte . La goutte primitive atteint souvent d'autres articulations que la métatarso-phalangienne du gros orteil et peut en toucher plusieurs simultanément.

Les cas d'évolution rapide vers une impotence marquée avec grave atteinte de l'état général, comme le malade de RAVAUULT et FRAISSE étaient fréquents au siècle dernier ; ils ne sont plus actuellement un caractère de la goutte saturnine. Le contraire, même serait plus près de la vérité .

Au siècle dernier, GALLARD, dans sa thèse, avait établi une statistique sur le pourcentage d'articulations envahies lors d'une première attaque dans 65 cas de goutte saturnine.

Il ne trouve que 33 fois une seule articulation atteinte, le plus souvent, la deuxième articulation est prise avant que l'accès de la première soit fini .

De plus, dans 50% des cas, la première attaque de goutte s'est portée sur une autre articulation que la métatarso-phalangienne du gros orteil .

Actuellement l'atteinte polyarticulaire est fréquente mais le plus souvent, elle succède à un début monoarticulaire en général le gros orteil .

Entre ces deux formes schématiques existent tous les intermédiaires possibles et qui en sont la plupart du temps l'expression la plus fréquente .

Autres manifestations:

- Les tophus sont souvent très précoces. WEISSENBACH et Coll. nous signalent le cas d'un gouteux saturnin dont la seule manifestation de goutte fut des tophus disséminés .
- La lithiase urique n'existe pas dans la goutte saturnine (EMMERSON).
- Quant à la néphropathie saturnine, nous avons vu dans le chapitre précédent qu'elle n'était pas la conséquence de la goutte, comme dans le cas de goutte primitive, mais était en majeure partie la cause de la goutte primitive . C'est en effet l'altération du rein par le plomb qui provoque cette manifestation secondaire .

II - Principaux caractères différentiels.

EMMERSON compare un groupe de gouteux avec insuffisance rénale, conséquence d'une intoxication par le plomb dans l'enfance (Queensland) et un groupe de gouteux chez qui toute étiologie saturnine peut être exclue.

La moitié des gouteux saturnins - sont des femmes avant la ménopause. Leur lieu de naissance est identique (le Queensland). Ils ont tous eu une intoxication par le plomb dans leur enfance et ont été pendant toute leur adolescence sous surveillance médicale à cause de troubles rénaux divers.

L'évolution de cette forme de goutte est beaucoup plus traînante avec un moins grand nombre de crises aiguës, siégeant le plus souvent aux membres inférieurs et survenant en moyenne 8 ans plus tôt que dans la goutte primitive (critères de TALBOTT et TERPLAN).

Les gouteux diathésiques ont un poids supérieur de 16 kg par rapport aux gouteux saturnins ; comparés avec une échelle de taille (HALPERN) : ce sont ces derniers qui sont dans les normes.

Pour compléter cette étude comparative, EMMERSON choisit un groupe de gouteux primitifs ayant une insuffisance rénale et un groupe de saturnins gouteux.

L'insuffisance rénale des saturnins est beaucoup plus sévère car le nombre de survivants après cinq ans est faible. Le taux d'urée sanguine est plus élevé, l'épreuve de concentration des urines est plus perturbée que dans les gouttes primitives.

Cette insuffisance rénale est la plupart du temps antérieure à la première crise de goutte. Elle n'est donc pas due à la goutte, contrairement à ce qui se passe dans les diathèses gouteuses.

TABEAU RESUME DE L'ETUDE D'EMMERSON

Facteurs d'intervention		goutte	
		saturnine	primaire
Sexe	hommes	19	30
	femmes	16	2
Sévérité de la goutte	légère	23	11
	+ sévère ou sévère	12	21
Nombre d'attaques de goutte	1 - 5	16	2
	+ 6	19	30
Atteinte localisée aux membres inférieurs	o u i	25	10
	n o n	10	22
Moyenne d'âge du début de la goutte	années	32	40
TOPHUS	absents	27	21
	présents	8	11
Uraturie	mg/24 h	232	585
Calculs rénaux	absents	34	23
	présents	0	9
Atteinte évidente du rein avant lère crise de goutte	présent	17	0
	absent	18	15

C H A P I T R E V

TRAITEMENT CURATIF et PREVENTIF

La thérapeutique consistera à traiter simultanément la goutte et le saturnisme en constatant toutefois que la plupart du temps le traitement du saturnisme contribue largement à améliorer les crises douloureuses tendant à prouver l'origine saturnine de la goutte .

1) La colchicine est toujours très efficace comme dans la goutte primitive . Elle sera donc utilisée aux doses habituelles

2) Les uricosuriques sont contre-indiqués; ils inhibent la réabsorption tubulaire de l'acide urique, provoquant une augmentation de l'élimination uratique .

Nous comprenons facilement le danger de leur utilisation dans cette goutte secondaire d'origine rénale .

3) Les paramétabolites agissent sur la purino-synthèse à différents niveaux . En particulier l'hydroxypyrazolopyridine ou allopurinol qui est surtout un inhibiteur de la Xanthine-oxydase (voir schéma 1). Il inhibe la synthèse de l'acide urique à partir de ses précurseurs Xanthine et hypoxanthine .

L'absorption d'allopurinol sera suivie d'une augmentation de la xanthinémie et de la xanthinurie, d'où diminution de l'uricémie et de l'uraturie .

Cette action n'est pas la seule . L'allopurinol a un rôle d'appui dans l'inhibition rétro-active de la purino-synthèse (voir schéma n° 1). Les nucléotides régulent eux mêmes en effet par ce mécanisme de feed-back leur synthèse de novo.

L'allopurinol contribue à renforcer cette action (travaux de SEEGMILLER et Coll.).

Son utilisation est donc rationnelle dans la goutte saturnine, sa tolérance est bonne .

Posologie d'attaque : 200 à 400 mg en plusieurs prises

d'entretien: 100 à 200 mg

Aucun incident rénal n'a jamais été signalé avec ce produit .Nécessité cependant d'une couverture par la colchicine en début de traitement pour éviter le déclenchement

d'une nouvelle crise aigue, assurer d'autre part une diurèse abondante .

Les chélateurs ont été introduits en thérapeutique en 1953 par BESSMAN, REED et RUBIN . La première application française a été publiée par PERRAULT et Coll.

Le plomb capté par les chélateurs est rendu atoxique avant d'être éliminé par les émonctoires .

a- mécanisme d'action : la combinaison acide-métal donne un sel mais l'activité ionique du métal, donc sa toxicité, est conservée .

Les chélateurs sont des polyacides qui se combinent avec les ions métalliques bi ou trivalents (Pb ++) en formant des sels non ionisés.

Les métaux captés appartiendront donc totalement à la molécule organique formée . Le plomb englobé dans ce complexe perd ses propriétés ioniques et sa toxicité devient nulle . Son excrétion ne sera ainsi pas dangereuse pour le rein .

b- agents chélateurs

- le BAL fut le premier chélateur utilisé, mais les résultats ne correspondirent pas toujours à ce qu'on en attendait . Il y avait souvent au niveau des reins une grande quantité de plomb mobilisé et une toxicité évidente .

- l' EDTA calcique: composé calcique de sel disodique de l'acide éthylène diamine tétracémique est actuellement le meilleur chélateur du plomb.

Il est très proche de la définition du chélateur idéal d' ALBAHARY qui doit:

- former des chélates très stables ne se dissociant pas quand le pH varie ou en présence d'un autre métal .
- être dépourvu de toxicité, ainsi que le chélate formé
- laisser à l'organisme les oligo-éléments indispensables
- avoir un faible poids moléculaire et être soluble dans l'eau pour bien diffuser dans l'organisme .

L'EDTA a aussi une grande affinité pour le calcium d'où l'utilisation d'EDTA calcique et non du sel sodique avec lequel on a eu des accidents hypocalcémiques (travaux de SPENCER).

c- mode d'emploi : dans la plupart des cas il est administré par perfusion intra-veineuse à la dose d'un gramme dans 250 cc de sérum glucosé isotonique pendant 5 jours de suite en moyenne .

Il peut être aussi administré per os à la dose de 2g/jour, 5 jours par semaine pendant 6 semaines .

ALBAHARY a préconisé l'inhalation en aérosols: l'efficacité serait comparable à l'administration per os .

L'étude de la plomburie prouve la supériorité de l'administration intra-veineuse .

Deux conditions sont indispensables à la bonne tolérance du produit :

- le respect d'une posologie raisonnable (1g/jour en I.V. 2 g: jour per os).
- l'utilisation d'une posologie plus faible (0,5g) et limitation du nombre de cures chez les malades ayant une insuffisance rénale évoluée .

Dans ces conditions il n'a jamais été observé d'accidents rénaux .

Nous avons vu le cas de gouttes polyarticulaires déclenchées par l'administration de chélateurs . Il paraît donc plus prudent d'associer la colchicine à l' EDTA chez les saturnins gouteux.

Le traitement per os peut constituer un excellent relais chez les intoxiqués à la suite de cures intra-veineuses. Dans les formes mineures, d'intoxication, il peut suffire au traitement .

L'intérêt des cures répétées est confirmé par certaines constatations. Il est fréquent en effet que le chiffre de la plombémie redevienne normal à la fin de la première cure alors qu'on note lors de la deuxième cure ,une très forte plomburie. Il y aurait donc mobilisation de dépôts du plomb. Le plomb stocké représente pour le saturnin une véritable menace qui pèse sur son avenir . Or souvent aucune manifestation clinique aigue ne viendra l'avertir du danger .

L'élimination progressive du plomb dans les urines peut être responsable des altérations rénales et vasculaires constatées tardivement .

Comment expliquer sinon les accidents rénaux survenant plusieurs années après la fin de l'exposition au toxique ou les accidents aigus déclenchés par administration de médications alcalines (pour ulcus par exemple) chez des sujets intoxiqués plusieurs années auparavant ?

Cette mobilisation a lieu habituellement sans bruit, de façon latente et prolongée . Ce sont ces agressions minimes mais constantes qui altèrent les vaisseaux et les reins .

L'administration des chélateurs ne devra donc pas être suspendue avec la disparition des manifestations cliniques de la goutte mais poursuivie sous forme de cures répétées en se basant sur l'importance de l'élimination urinaire du plomb pour déterminer leur fréquence .

L'idéal est d'obtenir l'épuisement des dépôts toxiques de l'organisme . Les traitements actuels le permettent en se guidant sur la plomburie et en les poursuivant tant qu'elle sera anormalement élevée .

Face à ces traitements prolongés, se pose le problème de l'innocuité du médicament .

d- tolérance .

L' EDTA est reconnu comme maniable, bien toléré et d'une toxicité faible .

Quelques observations d'incidents , en particulier d'accès fébrile après perfusion intra-veineuse avec sensation de malaise, fatigue, céphalées .

ou des manifestations cutanées :

- soit lésions crouteuses couvrant lèvres et nez et attribuées à un déficit en pyridoxine (CLARKE, MOSHER, PERRY-SCHROEDER).
- soit lésions de type avitaminose B 2 en rapport possible avec carence en Zinc (TUCHER et SALMON) cessant à l'arrêt du traitement mais pas par administration de vitamine B 2.

Citons rapidement les phases d'hypocoagulabilité constatées pendant la perfusion avec taux de prothrombine de 30% (retour à la normale dans les 12 heures), et l'unique observation de diminution de l'activité de la moelle osseuse avec leucopénie (BELKNAP en 1952).

L'action au niveau du rein nous intéressera plus particulièrement puisque nos malades ont tous une néphropathie. Les accidents rénaux observés ont toujours été le cas de posologies excessives. Lorsque les traitements ont été effectués dans les conditions de sécurité évoquées précédemment, il n'y a aucun danger.

MELTZER et Coll. ont pratiqué 2000 perfusions à 81 patients et ont recherché une toxicité rénale du produit. Ils concluent en confirmant l'action néfaste des posologies excessives.

DUDLEY et Coll. à l'autopsie de sujets ayant reçu par erreur des doses 5 fois plus grandes que la dose maximale conseillée, constatent une dégénérescence de l'épithélium tubulaire rénal.

Ces lésions sont proches de celles rencontrées dans le saturnisme humain.

Au moment de la chélation, une faible partie du plomb chélaté tend, au niveau du rein, à se dissocier sous l'influence du pH. Si la chélation est forte, cette quantité devient importante. Il faut tenir compte aussi du chélate lui-même. Bien que le plomb y soit complètement dissimulé l'EDTA plombique est considéré par certains comme 17 fois plus toxique pour le rein que l'EDTA calcique (BAUER).

D'autres facteurs ont été évoqués: libération excessive de calcium, action enzymatique directe du chélateur sur le rein par blocage de certains ions métalliques (ALBAHARY).

Donc influence favorable des chélateurs sur le saturnisme et l'évolution de la maladie goutteuse. L'atteinte rénale est beaucoup plus une indication à poursuivre le traitement qu'à le limiter. Elle incite à réduire les doses de chélateurs bien que les doses usuelles soient inférieures à celle qui serait toxique pour le rein.

Pour FOREMAN et Coll. 50 mg/kg/jour correspond à la dose limite raisonnable.

RICHET cite l'exemple d'un malade avec néphropathie chronique hypertensive qui a subi pendant 8 ans de nombreuses cures d'EDTA calcique intra-veineux: ceci bien supporté.

Les lésions anatomiques du rein de la néphropathie saturnine sont au dessus de toute ressource thérapeutique, mais il a été constaté par les bilans rénaux postérieurs l'absence d'aggravation par les chélateurs.

e- autres agents chélateurs

- La pénicillamine est un acide aminé soufré, proche de la cystéine. Son administration facile per os lui donne un certain intérêt dans la détoxification préventive. Cependant la plomburie provoquée est 3 fois plus faible que pour l'EDTA.

Or le risque rénal est important (surveillance sérieuse de la protéinurie). La néphropathie saturnine et la goutte saturnine ne constituent pas une contre indication mais un conseil à la prudence.

- Le DTPA Na 3 est plus actif vis à vis du zinc et du manganèse que EDTA Na2. Comme l'aggressivité du plomb-DTPA est beaucoup plus grande que celle du plomb-EDTA vis à vis du rein, son utilisation à la place de l'EDTA Na 2 n'a pas d'intérêt.

4) Le problème de l'administration prophylactique d' EDTA

SROCZYNSKI et Coll. dans une étude récente sur 35 ouvriers exposés d'une tréfilerie, ont administré, à titre préventif, 2 g par jour d'EDTA Na 2 en tablettes. Administration tous les deux jours pendant un mois avec interruption d'un mois entre les cures.

Les examens complémentaires pratiqués en comparaison avec un groupe d'ouvriers qui recevaient du placebo montrent une action positive indiscutable du versénate.

La plomburie dépasse sa valeur normale même après un mois d'administration régulière puis elle diminue pour approcher le taux de sujets non exposés.

De même l'excrétion de l'acide delta-amino-lévulinique (A A L) dépasse les valeurs normales puis diminue après un mois d'administration d'EDTA. Elle augmentera de nouveau une fois l'administration préventive terminée. Ce qui confirme son efficacité.

Aux doses modestes, aucun trouble rénal n'est constaté, les examens d'urine, la mesure de la clearance de la créatinine endogène n'indiquent aucun trouble. L'augmentation de l'excrétion du plomb après un mois d'administration du versénate prouve la mobilisation du métal accumulé dans l'organisme. L'abaissement ultérieur constamment observé indique la détoxification des tissus.

L'action sur le plomb accumulé dans les os est discutée . Ce qui est intéressant dans cette expérience, c'est que l'excrétion du plomb est faible . Les concentrations de plomb élevées pourraient en effet léser les reins, effet qui serait encore plus regrettable sur des reins déjà altérés . Ce procédé de détoxication est moins dangereux que par administration intra-veineuse .

Une conséquence néfaste de l'administration de l'EDTA per os est la diminution du taux de calcémie; en effet, l'HCl gastrique fixe les ions Ca^{++} du versénate. Le chélateur absorbé est donc de l'EDTA Na_2 .

Le traitement préventif semble intéressant dans certains cas où l'ouvrier ne peut être muté de poste, soit du fait de dommage subi par lui et sa famille, soit parce qu'il est indispensable à ce poste .

Le traitement préventif de tous les ouvriers exposés est un problème qui mérite d'être soulevé mais qui n'a pas encore jusqu'à présent obtenu l'unanimité parmi tous les auteurs.

C H A P I T R E V I

PREVENTION - DEPISTAGE

Les mesures d'hygiène individuelle, de surveillance médicale, les mesures techniques de prévention en matière de saturnisme font l'objet de réglementations sévères et très précises (décret du 11 décembre 1948, 30 juin 1955 etc...)

Il est évident qu'une prévention efficace du saturnisme doit permettre d'éviter l'apparition d'une goutte saturnine. Cependant , la détérioration silencieuse et inévitable du rein par le plomb, la grande latence avant l'apparition d'une manifestation clinique incite à une plus grande prudence .

Lors de l'embauche, on éliminera tous les sujets dont la sensibilité au plomb pourrait être augmentée du fait :

- de troubles rénaux préexistants
- de goutte diathésique
- d'antécédents gouteux familiaux. Chez ces derniers l'interdit est fonction du dosage de l'uricémie et même si possible de la clearance de l'acide urique . Evidemment ces dosages ne sont pas exécutables en pratique courante.

Le dosage de l'azotémie est prévu par le législateur à l'article 12 du décret du 11 décembre 1948. Sachant la toxicité rénale du plomb, il serait en effet imprudent d'exposer au plomb un sujet dont l'azotémie est supérieure à la normale.

Lors des visites périodiques, toute perturbation de l'uricémie ou de l'azotémie persistant malgré des contrôles rapprochés, impose un éloignement définitif des postes exposés .

Une azotémie supérieure ou égale à 0,50 doit être considérée comme faisant partie du domaine pathologique . Le plus souvent chaque cas demandera d'être plus approfondi, afin que la conviction de sauvegarder l'avenir de l'ouvrier contrebalance les inconvénients multiples locaux et familiaux du changement de poste .

Dans sa pratique quotidienne, le médecin d'entreprise devra veiller à informer et à surveiller ses ouvriers de manière à ce qu'il n'y ait pas de relâchement dans la protection . Il tâchera d'améliorer et de moderniser constamment, dans la mesure du possible les moyens de protection. Il devra

quelquefois avoir beaucoup de diplomatie pour ne pas se heurter à une direction qui ne voit pas d'un oeil toujours très favorable cette catégorie de frais dont la rentabilité lui paraît douteuse, Pourtant les incapacités temporaires ou permanentes, les changements de postes, les absences sont des charges beaucoup plus lourdes pour l'entreprise .

DESPISTAGE

La constatation de ces deux facteurs :

- l'atteinte rénale précède toujours l'apparition de la goutte

- l'atteinte rénale est favorisée par une intoxication prolongée justifie l'intérêt que nous portons au dépistage le plus précocément possible de ces lésions chez des sujets apparemment sains .

Le but est de soustraire l'individu au risque et de le traiter avant que les lésions ne deviennent irréversibles . Il ne faut donc rien attendre de la clinique qui s'exprime en général trop tard .

L'idéal serait de mettre en oeuvre systématiquement un bilan de tous les tests perturbés précocément . Car " moins l'intoxication est importante, plus il est utile de confronter des renseignements différents" (ALBAHARY).

En pratique, ce bilan n'est pas possible. Il faudra donc faire un choix parmi les tests précocément perturbés mais il serait de toute façon imprudent de se contenter d'un seul dosage. La valeur de ces tests est-elle comparable ? Nous allons essayer en les connaissant mieux d'en avoir une idée .

a- taux des hématies à granulations basophiles

C'est un examen simple et rapide, de prix de revient peu élevé. Ce qui permet son utilisation comme technique de dépistage courante .

Elles apparaissent précocément dans le sang et persistent plusieurs jours après l'arrêt du contact .

Sa négativité n'implique pas l'absence d'intoxication saturnine. On retrouve des hématies à granulations basophiles dans la thalassémie et quelques autres hémoglobino pathies rares en France .

Ce test est intéressant pour permettre une estimation du degré d'imprégnation saturnine dans un très large groupe de sujets exposés .

b- taux des proérythrocytes.

la numération des proérythrocytes par la méthode de l'acridine-orange est aussi spécifique que la recherche des hématies ponctuées . Ce test s'adresse aussi à un groupe de sujets.

c- la faible sensibilité de ces tests fait qu'on ne peut en aucun cas avoir un indice de la gravité de l'intoxication par le plomb chez un individu pris en particulier .

VAN HOUTE et COCLE, inspirés par l'action anti-enzyme du plomb ont mis au point un nouveau test permettant de connaître le degré d'intoxication du proérythrocyte par le plomb par mesure de l'inhibition de la maturation in vitro du proérythrocyte .

En effet, lors de la maturation du proérythrocyte, l' A.R.N. disparaît progressivement sous l'action de la ribonucléase. Or le plomb, inhibant la ribonucléase, provoque un ralentissement de la maturation proportionnel à sa concentration. L'inconvénient de ce test est qu'il n'est pas spécifique du saturnisme .

Il est simple, très faible, sensible mais s'adresse à un groupe d'individus. Cependant, pour 10 sujets, la probabilité d'erreur est de 1%. Ce taux correspond à 100 sujets pour les hématies à granulations basophiles .

d- troubles porphyrinuriques

Ce serait parfait si un contrôle périodique pouvait comprendre ces 4 tests biologiques précocément perturbés:

- taux de l'A.A.L. urinaire
- taux de l'A.A.L. sérique
- taux de la coproporphyrine urinaire
- taux de la protoporphyrine

On se contente en général du dosage de l'acide delta-amino-lévulinique urinaire .

HAEGER-ARONSEN estime que l'augmentation même modérée de l'A.A.L. urinaire est un signe précoce, fidèle et assez spécifique du saturnisme . Son augmentation n'accompagne aucune autre intoxication. Il renseigne dans une certaine mesure sur l'importance du risque et se trouve en corrélation

avec le pourcentage de plomb dans les urines .

C'est le dosage dans les urines de 24 heures qui est le meilleur test biologique. Pour un simple dépistage on peut cependant se limiter à l'étude des urines d'une nuit ou même des urines d'une seule miction .

e- Mais ces tests, en plus de leur faible spécificité, ne traduisent en aucune façon l'importance de l'imprégnation saturnine de l'organisme . Les dosages sanguins et urinaires du plomb auquel on peut rattacher le test de plomburie provoquée nous permettront de juger de cette imprégnation .

- la plombémie (N = 50 à 70 γ pour 100 ml de sang) est un critère fidèle de la gravité de l'imprégnation mais la nécessité d'une ponction veineuse gêne considérablement la systématisation de son dosage .

- la plomburie spontanée de 24 heures (C.M.A. 0,80 mg/24 h) que l'on peut limiter aux 12 heures de la nuit, semble soumise à des variations dans la journée ou d'un jour à l'autre, et les facteurs responsables de ces fluctuations sont souvent multiples .

Ces deux mesures ont l'avantage de doser directement le toxique mais elles n'en mesurent que la fraction circulante au moment de l'examen. Elles permettent donc d'apprécier avant tout l'importance du risque toxique actuel chez un sujet exposé, ou bien, lors d'accidents saturnins différés, la mobilisation du plomb sous l'effet d'une cause déclenchante (par exemple bicarbonate de soude per os).

- un seul test permettra de connaître de façon précise le degré d'imprégnation toxique de l'organisme: le test de plomburie provoquée par les chélateurs .

C'est une véritable biopsie chimique des tissus: on étudie la plomburie après injection intra-veineuse ou intra-musculaire de 500 mg de détotoxicant. Une plomburie égale ou supérieure à 800 γ par litre est en faveur d'un saturnisme certain .

L'intoxication est confirmée avec une plomburie quotidienne maxima supérieure à 2000 γ

On peut, pour des raisons pratiques, se contenter de dosage du plomb dans les urines de 12 heures. On injecte le chélateur à la sortie de l'usine le soir et on prélève les urines le matin . Ce qui est encore plus pratique, en particulier dans le cadre d'un dépistage quasi-systématique est le dosage de la plomburie après administration orale du chélateur . Il suffit de faire absorber pendant 48 heures, 2 g par jour du chélateur et de recueillir un échantillon

des urines dans la matinée du 3ème jour (TOLOT). Ce test est beaucoup plus commode à réaliser à l'usine . Il est naturellement moins précis qu'après administration parentérale et recueil de la totalité des urines de 24 h. Il est nettement positif quand la plomburie provoquée est égale ou supérieure à 1000 γ par litre .

Ce test de plomburie provoquée, permet de préciser certaines formes frustes ou atypiques de saturnisme, qu'on ne pouvait rattacher à l'intoxication et aussi de rejeter avec plus de sûreté l'étiologie saturnine de manifestations cliniques ambiguës .

Il est donc possible, par une surveillance sévère et continue , de dépister dès son début une imprégnation par le toxique. C'est schématiquement la seule façon en pratique d'empêcher l'évolution de lésions dans l'avenir car l'exploration fonctionnelle rénale n'apporterait rien à un stade précoce et son utilisation en pratique courante reste problématique.

R E S U L T A T S de la P R E V E N T I O N

Total des cas de saturnisme professionnel en France :

ANNEE	1923	1924	1928	1967
Nombre de cas	1025	1249	1525	<u>164</u>

C H A P I T R E V I I

R E P A R A T I O N

Le saturnisme est une maladie professionnelle à déclaration obligatoire . Il est indemnisé depuis la loi du 25 octobre 1919.

Le tableau annexé à cette loi (voir tableau A) énumérait la goutte saturnine parmi les maladies engendrées par l'intoxication saturnine . Le barème indicatif correspondant pour évaluer les incapacités donnait un pourcentage de 10 à 30% pour la goutte saturnine suivant la gravité et l'importance des symptômes .

Cette loi a été modifiée par le décret du 13 juillet 1946, du 31 décembre 1946 et du 3 octobre 1951.

La goutte saturnine ne figure plus dans la liste des maladies professionnelles ouvrant droit à réparation (tableau B).

Nous sommes d'accord avec MM. RAVAUULT et FRAISSE qui déclarent que " en dépit de sa relative rareté, la goutte saturnine semble bien représenter une entité clinique particulière et l'on ne comprend pas très bien pourquoi une affection aussi redoutable dans ses conséquences sociales a été supprimée de la liste des accidents du saturnisme professionnel ouvrant droit à réparation " .

TABEAU A

S A T U R N I S M E P R O F E S S I O N N E L

(Maladies causées par le plomb et ses composés)

Délai de responsabilité : UN AN

Maladies engendrées
par l'intoxication
saturnine

Travaux industriels susceptibles
de provoquer l'intoxication satur-
nine des ouvriers .

Métallurgie et raffinage du plomb.
Fonte, laminage du plomb et de ses
alliages .

Fonte de zinc plombifère.

Coliques de plomb

Traitement des minerais contenant
du plomb, y compris les cendres
plombeuses d'usines à zinc.

Trempe et revenu du plomb.

Rhumatisme saturnin

Fonte de caractères d'imprimerie
en alliage de plomb.

Fabrication et polissage de poteries
dites d'étain et alliage de plomb.

Paralysie des extenseurs
et autres paralysies
saturnines

Soudure à l'aide d'alliage de plomb
Travaux de soudure des pièces métal-
liques en alliage de plomb.

Etamage à l'aide d'un alliage con-
tenant du plomb, fabrication des
jouets en alliage de plomb.

Fabrication des capsules et cou-
vercles métalliques renfermant
du plomb.

Dessoudure des vieilles boîtes de
conserves et autres objets à
l'aide d'alliage de plomb.

Manipulation des caractères d'im-
primerie en alliage de plomb.

Néphrite

Manipulation ou emploi des encres
d'imprimerie plombifères .

Fabrication des composés du plomb.

Accidents cardiovascu-
laires saturnins

Cristallerie (préparation et manu-
tention de composés plombifères
dans les).

Fabrication et broyage des couleurs
à base de plomb.

Goutte saturnine

Travaux de peinture de toute nature
comportant l'emploi de substances
plombifères ou s'appliquant à des
substances plombifères .

Travail au chalumeau de matières
recouvertes de peintures plombifères

Anémie saturnine

Fabrication et réparation des accu-
mulateurs au plomb.

Fabrication d'huiles siccatives et
verniss plombifères .

Fabrication des émaux plumbeux et
leur application .

Méningo-encéphalite
saturnine

Fabrication de la poterie et de la
faïence avec émaux plombifères.

Emaillage des métaux à l'aide d'émaux
plombifères.

Amaurose-saturnine

Vernissage et laquage à l'aide de
produits plombifères . Emploi de
couleurs ou de substances plombifères
en teinture. Fabrication de fleurs
artificielles aux couleurs de plomb
Polissage au moyen de limaille de
plomb ou de potée plombifère.

Décoration de la porcelaine à l'aide
d'émaux plombifères .

SATURNISME PROFESSIONNEL

1er tableau des maladies professionnelles

Maladies engendrées
par l'intoxication
saturnine

DELAI
de
prise
en
charge

La liste des principaux
travaux susceptibles de pro-
voquer ces maladies est
indicative

Syndrome douloureux abdo-
minal paroxystique apy-
rétique avec état suboc-
clusif (coliques de
plomb) habituellement
accompagné d'une crise
paroxystique hyperten-
sive et d'une poussée
d'hématies à granula-
tions basophiles

30
jours

Extraction, traitement, pré-
paration, emploi, manipula-
tion du plomb, de ses mine-
rais, de ses alliages, de
ses combinaisons et de tout
produit en renfermant, notam-
ment:

Extraction et traitement des
minerais de plomb et rési-
dus plombifères .
Récupération du vieux plomb.
Métallurgie, affinage, fonte,
laminage du plomb, de ses
alliages et des métaux
plombifères .
Soudure et étamage à l'aide
d'alliages de plomb.

Paralysies des exten-
seurs des doigts ou des
petits muscles de la
main

1 an

Fabrication, soudure, ébar-
bage, polissage de tous
objets en plomb ou en alliage
de plomb.
Fonte de caractères d'impri-
merie en alliage de plomb,
conduite de machines à com-
poser, manipulation de
caractères .
Fabrication, réparation des
accumulateurs au plomb.

Encéphalopathie aigüe
survenant chez un sujet
ayant présenté un ou
plusieurs des symp-
tômes inscrits au
tableau

30
jours

Trempe au plomb et tréfilage
des aciers trempés au plomb.
Métallisation au plomb
par pulvérisation .
Fabrication et manipulation
des oxydes et sels de plomb.
Préparation et application
de peintures, vernis, laques
encres, mastics, enduits à
base de composés du plomb.

Néphrite azotémique ou
néphrite hypertensive
et leurs complications

3 ans

Grattage, brûlage, décou-
page au chalumeau de ma-
tières recouvertes de
peintures plombifères .

Fabrication et applica-
tion des émaux plombeux.

Composition de verres au
plomb.

Anémie confirmée par des
examens hématologiques
répétés: cette anémie
est habituellement nor-
mochrome et plastique et
accompagnée d'hématies
à granulations baso-
philes .

1 an

Glaçure et décoration des
produits céramiques au
moyen de composés du
plomb.

Fabrication et manipula-
tion du plomb tétraéthyle
préparation des carburants
qui en renferment, netto-
yage des réservoirs con-
tenant ces carburants.

Monsieur TOLOT et Coll. conseillent pour " concilier
la loi, l'équité et pour une large part la physio-pathogénie,
de rattacher ce trouble à la néphropathie saturnine qui, elle
ouvre droit à réparation".

A l'issue de la IVème Conférence Internationale
des Maladies Rhumatismales (Aix les Bains, juin 1964),
MM. DESOILLE, SICHERE, CREMER, DU LAC, pensent que, malgré
sa rareté, il serait plus équitable d'inclure à nouveau la
goutte saturnine dans le tableau du saturnisme sous la dénomi-
nation suivante :

" GOUTTE LORSQU'ELLE S'ACCOMPAGNE D'UNE AUTRE MANIFESTATION

INDEMNISABLE DU SATURNISME ".

oooooooo0oooooooo

C O N C L U S I O N

La rareté de l'association goutte et saturnisme a incité le législateur à supprimer la goutte saturnine du tableau n° 1 des maladies professionnelles où elle figurait initialement.

Cette rareté découle de la diminution du saturnisme professionnel du fait de la prévention et de l'organisation de la Médecine du Travail.

La goutte saturnine est pourtant un phénomène réel, les méthodes d'investigation modernes ne permettent plus de douter de son existence.

La rattacher à la néphropathie saturnine est évidemment une solution pratique puisque les lésions rénales précèdent la goutte ; nous connaissons toutefois les difficultés rencontrées pour mettre en évidence cette néphropathie.

La coexistence d'une goutte avec d'autres signes du saturnisme, cliniques ou biologiques, devrait suffire à lui appliquer le terme de goutte saturnine devant la loi.

Il est certain qu'une intoxication saturnine peut aggraver l'évolution d'une diathèse goutteuse, toutes deux conjuguant leurs effets nocifs sur le rein ; l'intoxication peut aussi être le facteur déclenchant en présence d'un terrain goutteux familial et il sera difficile de les différencier d'une véritable goutte induite par le plomb. Cependant, ces différents facteurs concernent l'efficacité du dépistage et ne rentrent plus en ligne de compte quand la crise de goutte et les signes de saturnisme se trouvent associés.

La latence de l'atteinte rénale par le plomb, l'irréversibilité des lésions créées nous incitent à souligner encore une fois l'importance capitale de la prévention.

L'information sur les lieux de travail devra être poursuivie sans relâche ; les précautions élémentaires habituelles rappelées de temps à autre.

Le traitement est maniable, efficace ; il n'empêche pas toujours la réapparition de crises de goutte mais il stabilise souvent les lésions rénales, n'ayant lui-même aucune toxicité pour le rein. Cette possibilité de séquelles rénales, lourde menace pour l'avenir, doit constamment être présente à l'esprit lorsqu'on a affaire au saturnisme.

La goutte saturnine, nous le constatons, ne peut vraiment pas être séparée de son contexte saturnin et surtout pas de la néphropathie saturnine qui en fait sa réelle gravité.

B I B L I O G R A P H I E

- B. AMOR, C. GUIRAUDON
Arthropathies microcristallines.
(G.M.F., 74, 18, 25.6.67)
- C. ALBAHARY
Troubles porphyriques dans la Saturnisme.
(Arch. Mal. Prof., 25, 9, sept. 1964)
- C. ALBAHARY, R. TRUHAUT, C. BOUDENE
Dépistage du Saturnisme par le test de plomburie provoquée par
le versénate de calcium disodique.
(Arch. Mal. Prof., 19, 2, mars-avril 1958)
- C. ALBAHARY, G. RICHET
Le rein dans le Saturnisme professionnel
(Arch. Mal. Prof., 26, 1, janvier-février 1965)
- C. ALBAHARY, J. GUILLAUME
Saturnisme et Pénicillamine.
(Presse Médicale, 15 oct. 1966, 74, n° 43)
- C. ALBAHARY
Chélateurs et intoxication par les métaux lourds.
(Revue du Praticien, 17, 33, 1967)
- G.V. BALL, L.B. SORENSEN
Pathogenesis of hyperuricemia in saturnine gout.
(The New England Journal of Medicine, 280, 22, may 1969)
- G.V. BALL, L.B. SORENSEN
The pathogenesis of saturnine gout : urate kinetic studies.
(Annals of Internal Medicine, May 1968)
- W.W. BUCHANAN, J.R. KLINENBERG and J.E. SEEGMILLER
The inflammatory response to injected microcrystalline monosodium
urate in normal, hyperuricemic gouty and uremic subjects.
(Arthritis and Rheumatism, 8, 3, p. 361, June 1965)

R. BOULIN, P.L. VIOLLE

A propos d'un cas de goutte saturnine.
(Revue de Médecine, 55, 1938)

BALBO et MARUCCI

Sul contenuto di acido delta amino levulinico nelle urine di un
groupe di soggetti esposti all'azione tossica protratta del
piombo.
(Zacchia, 1962, 37, 1, pp. 43-56)

BANTMAN

Porphyries et porphyrinuries.
(Med. P.P.U., nov. 1969, 83)

G.A. CREMER

Affections de l'appareil locomoteur d'origine professionnelle.
(Enclyopédie Médico-Chirurgicale, 16.531, F 10, 1969)

H. COLAS

Goutte et Saturnisme. A propos de 25 observations.
(Thèse, Lyon, 1965)

F. DELBARRE, D. BONTOUX, L. SAPORTA

Bases physiopathologiques de la goutte.
(Revue du Praticien, 19, 26, 1969)

H. DESOILLE, R.M. SICHERE, G. CREMER, Y. du IAC

Maladies professionnelles rhumatismales
IV^e Conférence internationale des Maladies rhumatismales.
Aix-les-Bains, juin 1964

H. DESOILLE

Intoxication par le plomb
Cours de Médecine du Travail, Tome II

L. DEROBERT

Plomb.
Intoxications et Maladies professionnelles. Editions Flammarion,
p. 401-451.

B.T. EMMERSON

The clinical differentiation of lead gout from primary gout.
(Arthritis and Rheumatism, 11 5, oct. 1968)

G.E. EHRLICH, J. CHOKATOS

Saturnine gout.

(Archives of Internal Medicine, 118, 6, déc. 1966)

M. EVRARD

Etude critique des accidents déterminés par l'usage thérapeutique des sels d'EDTA comme chélateurs.

(Thèse Paris, 1962)

G.E. GRESHAM

Hyperuricemia.

(Archives of Environmental Health, 11, p. 863, déc. 1965)

F. GALLARD

Monographie de la goutte saturnine.

(Thèse Paris 1893)

A.B. GARROD

The nature and treatment of gout and rheumatic gout.

(London, Walton and Maberly, 1859)

F.H. GARONER, A.G. NATHAN

Secondary gout.

(Med. Clin. North Amer., p. 1283-1295, 1961)

D.S. HOWELL

Preliminary observations on local pH in gouty tophi and synovial fluid.

(Arthritis and Rheumatism, 8, 5, p. 736, oct. 1965)

J.B. HOUPY

The effect of Allopurinol (H.P.P.) in the treatment of gout.

(Arthritis and Rheumatism, 8, 5, p. 899, oct. 1965)

A. HADENGUE, M. COLLIN

Etude sur le taux d'azotémie des ouvriers exposés au plomb.

(Arch. Mal. Prof., 12, 5, p. 561, 1951)

A. HADENGUE

Saturnisme chronique.

(Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 16.007, B 10, 1962)

J. HASAN, S. HERNBERG

Interactions of inorganic lead with human red blood cells.

(Work Environmental Health, 8, 1, p. 26, 1966)

D.A. HENDERSON

The aetiology of chronic nephritis in Queensland.
(The Medical Journal of Australia, 1, 12, p. 377, March 22, 1958)

J.R. KLINENBERG

Saturnine gout : a moonshine malady.
(New England Journal of Medicine, 280, 22, May 1969)

R.W. KELLERMEYER

Activation of Hageman factor by sodium urate crystals.
(Arthritis and Rheumatism, 8, 5, pp. 741-743, oct. 1965)

F. LEJEUNE, F. TOLOT, P. MEUNIER

Goutte et hyperuricémie au cours du saturnisme.
(Revue Rhumat., 36, 4, avril 1969)

G.D. LUDWIG

Saturnine gout : a secondary type of gout.
(Arch. Int. . Med., 100, p. 802, 1957)

J.M. MORGAN, M.W. HARTHY, R.W. MILLER

Nephropathy in chronic lead poisoning.
(Arch. Int. Med., 118, pp. 17-29, 1966)

D.J. MAC CARTY

The inflammatory reaction to microcrystalline sodium urate.
(Arthritis and Rheumatism, 8, 5, p. 726, oct. 1965)

L.E. MELTZER, J.R. KITCHELL, F. PALMON

The long term use, side effects, and toxicity of disodium ethylenediamine tetraacetic acid (E.D.T.A.).
(Amer. J. Med. Sc., 242, 1, 1961)

M. MICHEL et M. JEUNE

L'encéphalopathie familiale avec hyperuricémie.
(G. M. F., 75, 3, 25. 1. 68)

W.L. NYHAN

A disorder of uric acid metabolism and cerebral function in childhood.
(Arthritis and Rheumatism, 8, 5, p. 659, oct. 1965)

J. PLUYETTE

Hygiène et Sécurité. 10ème édition
Paris, 1969

P. RAVAUULT et H. FRAISSE

Goutte saturnine.
(Arch. Mal. Prof., 2, 6, pp. 573-574, 1948)

L. RAMOND

La goutte saturnine.
(Presse Med., pp. 1321-1323, 1938)

G. RICHET, C. ALBAHARY, R. ARDAILLOU, C. SULTAN et L. MOREL-MAROGER
Le rein du saturnisme chronique.
(Revue fr. Etude clin. biol., 9, pp. 188-196, 1964)

A. RYCKEWAERT

Sur l'hyperuricémie et la goutte.
(Le Monde médical, mai-juin 1966)

A. RUBENS - DUVAL

Nouvelles acquisitions concernant la goutte.
(Le Monde méd., nov.-déc. 1965)

G. RICHET et L. MOREL-MAROGER

Le rein du saturnisme chronique.
(Revue du Praticien, 16, 30, 1966)

G. RICHET, C. ALBAHARY, L. MOREL-MAROGER, P. GUILLAUME et P. GALLE.

Les altérations rénales dans 23 cas de saturnisme professionnel.
(Journal de Médecine, art 37. 969, 1967 et Société médicale des
Hôpitaux de Paris, 117, 5, pp. 441-466, 1966)

A. RAPADO (Madrid)

Gout and saturnism.
(The New England Journal of Medicine, 281, 15, oct. 1969)

L. ROCHE, A. BADINAND, E. LEJEUNE

Les chélateurs dans le saturnisme.
(Arch. Mal. Prof., 20, p. 1, 1960)

V. RAYMOND

Saturnisme aigu.
(Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 16. 007, A 10, 1962)

I.C. RADULESCU, G.T. DINISCHIOTU, G. MAUGSCH, C. IONESCU, J. TEODORESCU -
EXARCU

Recherches sur l'atteinte du rein dans le saturnisme industriel par l'
étude des clearances de la créatine et de l'urée.
(Arch. Mal. Prof., 18, p. 125, 1957)

A. RYCKEWAERT et D. KUNTZ

Signification biologique de l'hyperuricémie.
(R.P. Goutte et hyperuricémies, 26, 11 oct. 1969)

G.P. RODNAN

Early theories concerning etiology and pathogenesis of the gout.
(Arthritis and Rheumatism, 8, 5, p. 599, oct. 1965)

J.E. SEEGMILLER

The acute attack of gouty arthritis.
(Arthritis and Rheumatism, 8, 5, p. 714, oct. 1965)

J. SROCZYNSKI, H. URBANOWICZ

Perturbations de la synthèse de l'hème dans l'anémie saturnine.
(Arch. Mal. Prof., 25, 9, sept. 1964)

L. SOKOLOFF

Pathology of gout.
(Arthritis and Rheumatism, 8, 5, p. 707, oct. 1965)

J. SROCZYNSKI, H. URBANOWICZ, J. KUBICKA, M. BUCZKOWSKI.

Influence de l'administration prophylactique de versénate de calcium disodique sur certains paramètres cliniques et biochimiques chez des ouvriers exposés au risque de saturnisme.
(Arch. Mal. Prof., 30, 12, pp. 685-698, déc. 1969)

L. SAPORTA

Métabolisme des purines.
(Revue de Med. La Goutte, n° 23, oct. 1969)

H. SERRE et L. SIMON

Les gouttes secondaires.
(R.P. Goutte et Hyperuricémies, 26, 11 oct. 1969)

F. TOLOT, R. BRETTE, MESTRALET et SOUBRIER

Le problème de la goutte saturnine.
(Revue lyonnaise de Médecine, déc. 1961)

F. TOLOT, P. MEUNIER, E. LEJEUNE

Plomb et métabolisme de l'acide urique.
4ème réunion franco-suisse de Médecine du Travail
(Revue Méd. de la Suisse Romande, 88, 3, mars 1968)

F. TOLOT, ZECH, R. SOUBRIER

Traitement actuel du saturnisme : résultats et possibilités.
(Praxis, Revue Suisse de Médecine, 30, 25 juillet 1963)

L.B. TEPPEER

Renal function subsequent to childhood plumbism.
(Archives of Environment Health, 7, July 1963)

F. TOLOT, R. GIRARD, J. ROBILLARD

Saturnisme.

(Med. P.P.U., 76, mai 1969)

T.F. YU

The effect of allopurin in primary and secondary gout.

(Arthritis and Rheumatism, 8, 5, p. 905, oct. 1965)

J. VILLIAUMEY

Données actuelles sur le traitement de la goutte.

(Med. Prat., n° 2, février 1970)

L. VANPEENE

Dépistage du saturnisme professionnel infra-clinique. Valeurs comparées des investigations biologiques essentielles.

(Thèse Med., Paris, 1967)

G. VAN HOUTE et P. COCLE

Proposition d'un nouveau test simple plus fidèle de dépistage du saturnisme.

(Arch. Mal. Prof., 30, 12, déc. 1969)

D.F. WERNER

Gout in industrial medicine.

(Industrial Medicine and Surgery, 34, 9, sept. 1965)

J.B. WYNGAARDEN

The overproduction of uric acid in primary gout.

(Arthritis and Rheumatism, 8, 5, p. 648, oct. 1965)

J.B. WYNGAARDEN and O.W. JONES

The pathogenesis of gout.

(Arthritis and Rheumatism, 4, 5, sept. 1961)

R.J. WEISSENBAACH, S. TARA, F. FRANCON, CAVIGNEAUX, CHARLES et FUCHS

A propos de 2 cas de goutte saturnine. Conséquences médico-sociales.
25ème Congrès Intern. Medecine Légale, Médecine Sociale et Médecine
du Travail de langue française, Bordeaux, 1949.

- - - - -

T A B L E D E S M A T I E R E S

Chapitre I: HISTORIQUE	page :1
Chapitre II: RAPPEL SUR L'ACIDE URIQUE ET LA GOUTTE	page: 6
Chapitre III: SATURNISME ET HUPERURICEMIE ETIO PATHOGENIE DE LA GOUTTE SATURNINE	page: 10
Chapitre IV: ETUDE CLINIQUE	page: 24
Chapitre V: TRAITEMENT CURATIF ET PREVENTIF	page: 28
Chapitre VI: PREVENTION DEPISTAGE	page: 35
CHAPITRE VII: REPARATION	page: 40
CONCLUSION:	page: 45
BIBLIOGRAPHIE	page : I

